

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1305 号	氏名	金本 亮
審査担当者	主査	甲斐 久史	(印)
	副主査	得木 圭	(印)
	副主査	田村 桂一郎	(印)
主論文題目： The Role of Syk in Inflammatory Response of Human Abdominal Aortic Aneurysm Tissue (ヒト大動脈瘤組織の炎症応答における Syk の役割)			

審査結果の要旨（意見）

本論文は、その仮説、仮説を検証するための方法、得られた結果の解析と解釈、これに基づく考察と結論について、極めてよく考察と準備とが遂行されている。この研究は血管外科学の臨床における血管生物学/分子生物学の基礎研究においても、資するところが大きい。存在論文にふさわしいものとして認められる。

論文要旨

腹部大動脈瘤の病態の中心は慢性炎症であると考えられている。近年、我々はB細胞と、炎症性細胞のシグナル伝達分子である Syk がマウス大動脈瘤モデルにおいて促進的に作用することを報告した。本研究では、ヒト腹部大動脈瘤の病因における Syk の役割を検討した。

人工血管置換術に際してヒト大動脈瘤組織を採取し、組織標本の免疫組織化学的分析と組織培養を行った。免疫組織化学的分析は、腹部大動脈瘤組織における炎症細胞浸潤を示した。その中で、Syk の活性化は主にB細胞とマクロファージの一部に局在していた。ヒト大動脈瘤組織培養上清においてIL-6、MMP-9、およびMMP-2が分泌された。組織培養に対してSyk阻害剤であるP505-15を投与したが、IL-6、MMP-9およびMMP-2の分泌に影響を及ぼさなかった。しかし、外因性ヒトIgGの投与によって、IL-6およびMMP-9の分泌は、増強され、P505-15の投与によって抑制された。一方でMMP-2の分泌はIgGまたはP505-15の投与によって影響されなかった。

本研究の結果は、ヒト大動脈瘤組織の炎症および組織破壊活性がIgGによって調節され、それがSyk活性に依存することを示唆した。今後の研究で、内因性IgGも同様にSyk依存性に大動脈瘤病態に関与するか、大動脈瘤においてSykがどのように活性化しているかを明らかにすることで腹部大動脈瘤に対するSyk阻害療法の臨床応用が期待される。